

丁苯酞软胶囊治疗进展性卒中的系统评价

卢柳¹, 谢娟¹, 郭书英^{2*} (1. 川北医学院第二临床医学院/南充市中心医院老年病科, 四川 南充 637000; 2. 河北医科大学第二附属医院神经内科, 石家庄 050000)

摘要: 目的 系统评价丁苯酞软胶囊治疗进展性卒中的疗效和安全性。方法 检索 Cochrane 图书馆、万方、CNKI 等数据库收集关于丁苯酞治疗进展性卒中的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 时间截至 2018 年 12 月, 根据明确的纳入与排除标准筛选相关研究, 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 26 个 RCTs(2 519 例患者), meta 分析结果显示, 与对照组比较, 丁苯酞治疗进展性卒中疗效更好($RR=1.23$, $95\%CI$ 1.17~1.29, $P<0.000\ 01$); 丁苯酞治疗进展性卒中在神经功能缺损评分(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)($MD=-3.01$, $95\%CI$ -3.49~-2.52, $P<0.000\ 01$)、卒中评分量表(Chinese Stroke Scale, CSS)评分($MD=-3.39$, $95\%CI$ -4.70~-2.08, $P<0.000\ 01$)及日常生活活动能力评分量表(Barthel Index, BI)评分($MD=9.84$, $95\%CI$ 6.06~13.62, $P<0.000\ 01$)改善方面均优于对照组, 差异有统计学意义。2 组在不良反应方面差异无统计学意义($RR=1.27$, $95\%CI$ 0.50~3.18, $P=0.61$)。结论 丁苯酞软胶囊能有效改善进展性卒中患者的神经功能, 且不增加不良反应。

关键词: 进展性卒中; 丁苯酞; 系统评价; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)09-1121-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.018

引用本文: 卢柳, 谢娟, 郭书英. 丁苯酞软胶囊治疗进展性卒中的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1121-1128.

Butylphthalide Soft Capsule for the Treatment of Progressive Stroke: A Systematic Review

LU Liu¹, XIE Juan¹, GUO Shuying^{2*} (1. Department of Geriatrics, The Second Clinical School of North Sichuan Medical College/Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China; 2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically assess the clinical efficacy and safety of butylphthalide soft capsule for patients with progressive stroke. **METHODS** Databases including Cochrane library, Wan Fang data and CNKI and so on were searched to collect randomized controlled trials(RCTs) about butylphthalide for patients with progressive stroke from inception to December 2018. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Then, RevMan 5.3 software was used to perform meta-analysis. **RESULTS** Twenty-six RCTs involving 2 519 patients were included. Results of meta-analysis showed that the butylphthalide group were superior to those of the control group in the clinical efficacy rate($RR=1.23$, $95\%CI$ 1.17~1.29, $P<0.000\ 01$), The National Institutes of Health Stroke Scale score($MD=-3.01$, $95\%CI$ -3.49~-2.52, $P<0.000\ 01$), Chinese Stroke Scale score($MD=-3.39$, $95\%CI$ -4.70~-2.08, $P<0.000\ 01$) and Barthel Index score($MD=9.84$, $95\%CI$ 6.06~13.62, $P<0.000\ 01$), and these differences were statistically significant, while there was no statistical difference between the two groups in the incidence of adverse events($RR=1.27$, $95\%CI$ 0.50~3.18, $P=0.61$). **CONCLUSION** Butylphthalide soft capsule can improve the neurological function for patients with progressive stroke without increasing the incidents of adverse events.

KEYWORDS: progressive stroke; butylphthalide; systematic review; meta-analysis

进展性卒中是指脑梗死一段时间后经积极医疗干预病情仍持续进展的一类卒中, 占脑卒中的 26%~43%^[1], 是脑卒中的严重形式, 增加了卒中患者的病残率及病死率。常规抗血小板、清除自由基、营养神经等治疗对进展性卒中的疗效差。因此, 研发新型的治疗进展性卒中的药物十分必要。

丁苯酞(butylphthalide, NBP)是我国心脑血管领域首个拥有自主知识产权的 I 类新药, 多个系统评价显示 NBP 对于急性缺血性卒中疗效确切^[2-5]。现有较多 NBP 治疗进展性卒中的临床试验发表, 提示其安全、有效, 但缺乏大样本、多中心、有安慰剂的随机对照试验。本研究采用 Cochrane 系

基金项目: 四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ058)

作者简介: 卢柳, 女, 硕士, 主治医师 Tel: 18145053997
(0311)66002723 E-mail: Doctorguo26@163.com

E-mail: luliulili@sina.com

*通信作者: 郭书英, 男, 教授, 硕士

Tel:

统评价方法,对NBP软胶囊治疗进展性卒中的随机对照试验进行系统评价,以期为其疗效和安全性提供可靠证据。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验。

1.1.2 研究对象 诊断标准:符合国内外各种脑卒中诊断标准,且发病7d内局灶性神经功能缺损症状呈进行性或阶梯性加重,无严重意识障碍,可配合神经系统查体及口服药物治疗,并经头CT或头MRI排除脑出血的患者。

1.1.3 干预措施 ①NBP软胶囊与安慰剂对照;②NBP软胶囊+其他治疗与单用其他治疗对照。其余干预措施2组相当。疗程>10d。

1.1.4 结局指标 ①临床有效率;②治疗结束时各种神经功能缺损评分变化情况;③不良事件的患者数。

1.1.5 排除标准 ①重复、数据不全或错误,缺少相应结局指标,或数据无法提取的文献;②若纳入研究是3组或3组以上比较,则只纳入与本研究相关的2组数据,排除其他数据。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、Ovid Embase、SCI、PubMed、万方、维普和CNKI数据库,收集有关NBP治疗进展性卒中的随机对照试验,检索时限均为建库到2018年12月。同时手工检索纳入文献的参考文献,以补充获得相关文献。中文检索词:丁苯酞、恩必普、进展性脑梗死、进展性卒中等。英文检索词:NBP、butylphthalide、progressive cerebral infarction、progressive stroke、deteriorating stroke等。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立通过明确的纳入标准与排除标准选择合适文献,如意见相左,则讨论解决,必要时请第三方协助判断。列表提取以下资料内容:①纳入文献的研究题目、第一作者、发表时间和杂志;②纳入研究的主要特征:患者数、干预措施、疗程、结局指标及结果测量数据和随访时间;③纳入文献偏倚风险评估的关键要素。

1.4 文献质量评价方法

文献质量采用Jadad评分,1~3分视为低质量文献,4~7分视为高质量文献。

1.5 统计分析

使用RevMan 5.3软件进行meta分析。分类资料使用RR和95%CI表示效应量大小,定量资料用MD表示效应量大小。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,检验水准为 $\alpha=0.1$,同时结合 I^2 定量判断异质性大小,若异质性无统计学差异,则使用固定效应模型进行meta分析,若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,按照神经功能缺损评价进行时间进行亚组分析,若仍不能确定异质性来源,谨慎采用随机效应模型进行meta分析或只行描述性分析,并行敏感性分析检测结果的稳定性。以 $\alpha=0.05$ 作为meta分析检验水准。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献共375篇,经过排重及筛选后最终纳入26篇(共计2519例患者)。文献筛选流程及结果见图1。

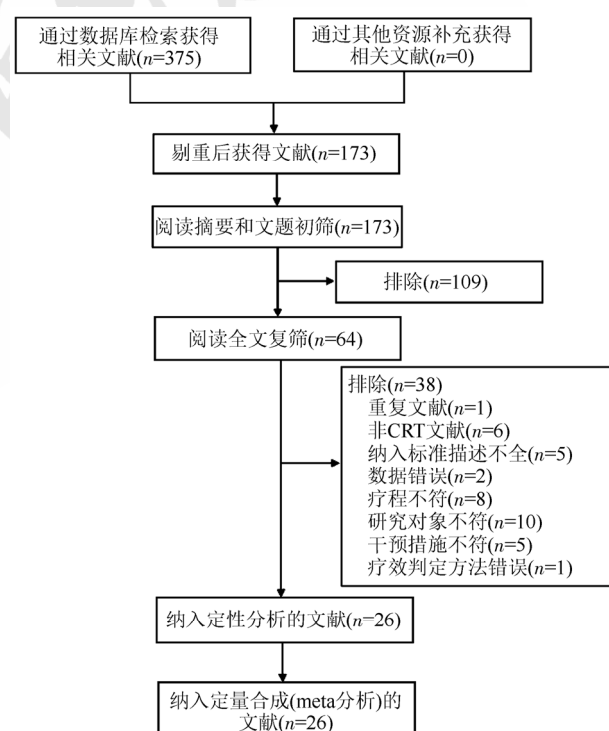


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的基本特征及质量评分

纳入高质量文献5篇,低质量文献21篇,基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征及质量评分

Tab. 1 Characteristics and JADAD scores of RCTs

纳入研究	例数(T/C)/例	年龄(T/C)/岁	干预措施		疗程	神经功能缺损评 定量表	结局指标	Jadad 评分
			T	C				
李圣华 ^[6] 2009	60/60	68.12±8.29/67.59±11.21	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、BI	②③	2
王晓莉 ^[7] 2009	30/30	63±8.4/64±7.6	NBP+其他	其他	14 d	CSS	②	2
朱远群 ^[8] 2010	36/36	67.29±11.26	NBP+其他	其他	14 d	BI、CSS	①②	3
朱远群 ^[9] 2010	36/36	66±11/67±10	NBP+其他	其他	20 d	BI、CSS	①②	3
孙瑜 ^[10] 2010	35/32	56.82/56.36	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、BI	①②	3
李立新 ^[11] 2010	49/49	62.3/59.3	NBP+其他	其他	15 d	NIHSS、MRS	①②③	2
赵淑芹 ^[12] 2011	62/59	63.84±12.27/63.71±12.35	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS	①②③	3
刘军平 ^[13] 2011	35/30	68.20±8.29/67.59±11.21	NBP+其他	其他	14~21 d	NIHSS、BI	②③	2
唐玉清 ^[14] 2011	40/36	55.65±17.01/53.77±13.30	NBP+其他	其他	14 d	BI	②	3
刘娟 ^[15] 2011	11/9	45~79/33~85	NBP+其他	其他	14 d	CSS	①②③	3
贾舒 ^[16] 2011	40/40	48~77	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、BI	②③	3
朱建忠 ^[17] 2012	48/48	65.00±8.00	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、BI	①②③	3
徐国存 ^[18] 2013	38/32	63.6±5.2/64.5±3.0	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS	①②③	4
洪亮 ^[19] 2013	31/31	68.64±11.6/69.3±12.7	NBP+其他	其他	14 d	CSS、ADL	①②	4
杨慧 ^[20] 2014	39/39	60.08±2.58/59.12±3.47	NBP+其他	其他	12 d	NIHSS	①②③	4
赵松耀 ^[21] 2014	43/43	50~85	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS	①②	3
董珠 ^[22] 2014	60/60	75.5/76	NBP+其他	其他	14 d	CSS	①②③	3
宁世金 ^[23] 2014	50/50	63.05±13.07/64.28±12.87	NBP+其他	其他	14 d	CSS、BI	①②③	3
罗小丹 ^[24] 2016	30/30	63.05±13.07/64.28±12.87	NBP+其他	其他	14 d	CSS	①	3
曹栋 ^[25] 2016	37/35	65.33±9.53/64.48±10.08	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS	①②③	3
林瑞声 ^[26] 2016	39/39	64.04±4.72/64.22±4.78	NBP+其他	其他	28 d	BI、ESS	①②③	3
王玉鹏 ^[27] 2017	60/60	63.2/62.8	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、ADL	①②	3
Zhang ^[28] 2017	146/141	42~78/43~79	NBP	安慰剂	21 d	NIHSS、BI	②③	6
王勇 ^[29] 2018	39/39	63.31±6.81/63.25±6.59	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、BI	②	3
章颖 ^[30] 2018	41/40	61.4±4.6/60.5±4.8	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS	①②	4
李伟英 ^[31] 2018	80/80	55.6±10.1/55.7±10.0	NBP+其他	其他	14 d	NIHSS、ADL	②	3

注：T-NBP组；C-对照组；①-有效率；②-治疗结束时各种神经功能缺损评分变化情况；③-不良反应。

Note: T-NBP group; C-control group; ①-clinical efficacy rate; ②-changes of neurological score at the end of treatment; ③-the incidents of adverse invents.

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床有效率 共纳入 18 个研究($n=1\,473$), 各研究间同质性良好($P=0.21$, $I^2=20\%$), 使用固定效应模型进行 meta 分析, 结果示 NBP 组优于对照组($RR=1.23$, $95\%CI\ 1.17\sim1.29$, $P<0.000\,01$), 差异具有统计学意义, 结果见图 2。

2.3.2 治疗结束时各种神经功能缺损评分变化情况 神经功能缺损评分(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)共纳入 15 个研究($n=1\,632$), 各研究间存在异质性($P<0.000\,01$, $I^2=75\%$), 使用随机效应模型进行 meta 分析, 结果显示 NBP 组优于对照组($MD=-3.01$, $95\%CI\ -3.49\sim-2.52$, $P<0.000\,01$), 差异具有统计学意义,

结果见图 3。

卒中评分量表(Chinese Stroke Scale, CSS)评分共纳入 6 个研究($n=386$), 各研究间同质性良好($P=0.48$, $I^2=0\%$), 使用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示 NBP 组优于对照组($MD=-3.39$, $95\%CI\ -4.70\sim-2.08$, $P<0.000\,01$), 差异具有统计学意义, 结果见图 4。

能力评分量表(barthel index, BI)共纳入 11 个研究($n=1\,095$), 各研究间异质性明显($P<0.000\,01$, $I^2=88\%$)。使用随机效应模型进行 meta 分析, 结果显示 NBP 组优于对照组($MD=9.84$, $95\%CI\ 6.06\sim13.62$, $P<0.000\,01$), 差异具有统计学意义, 结果见图 5。

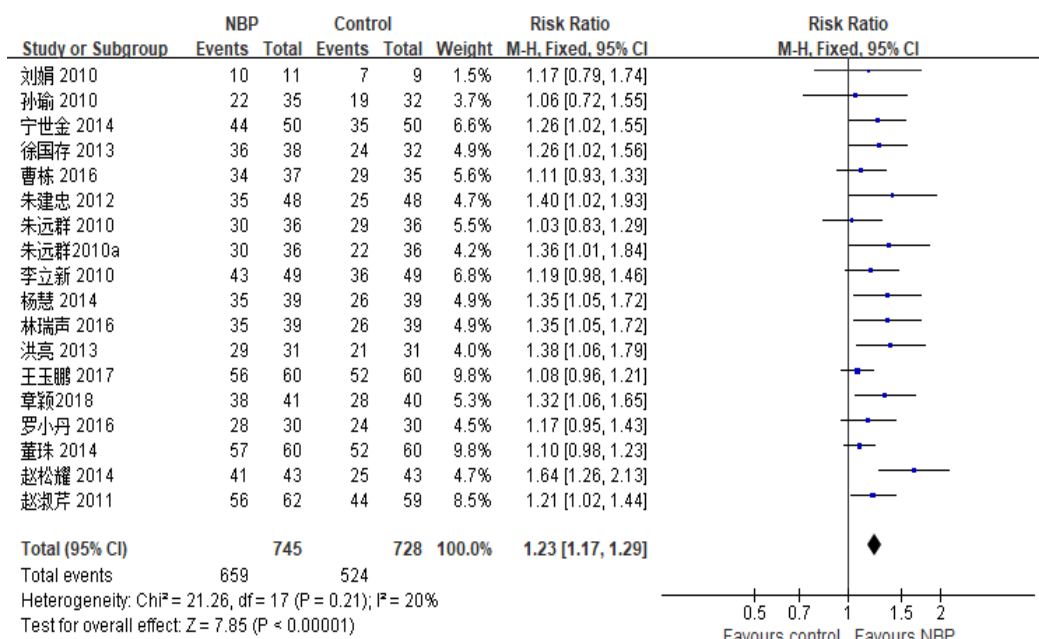


图 2 NBP 治疗进展性卒中有效率的 meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of the clinical efficacy for NBP treating progressive stroke

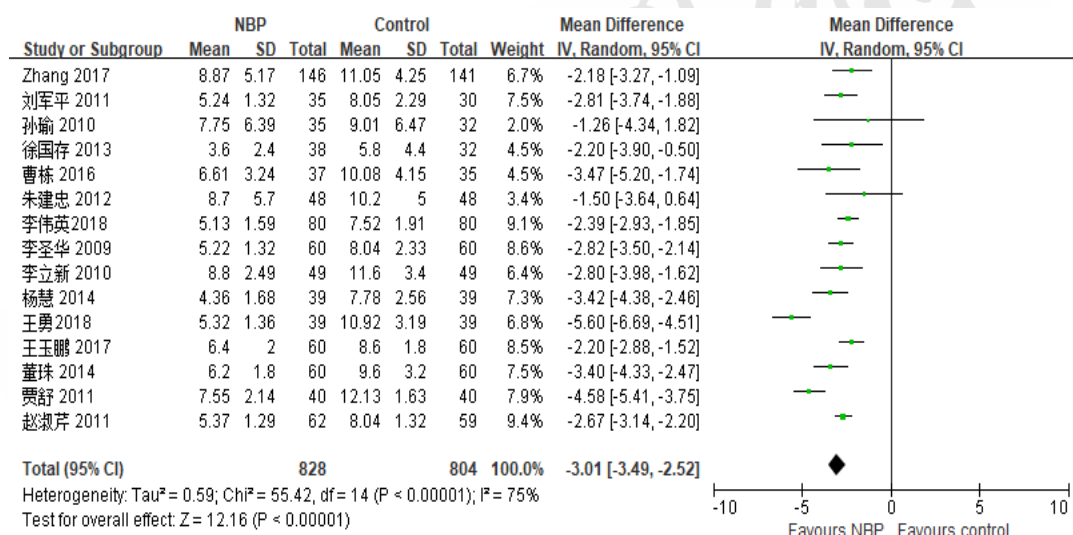


图 3 NIHSS 量表评定治疗末神经功能改善的 meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of the neurological changes by NIHSS scores after the treatment

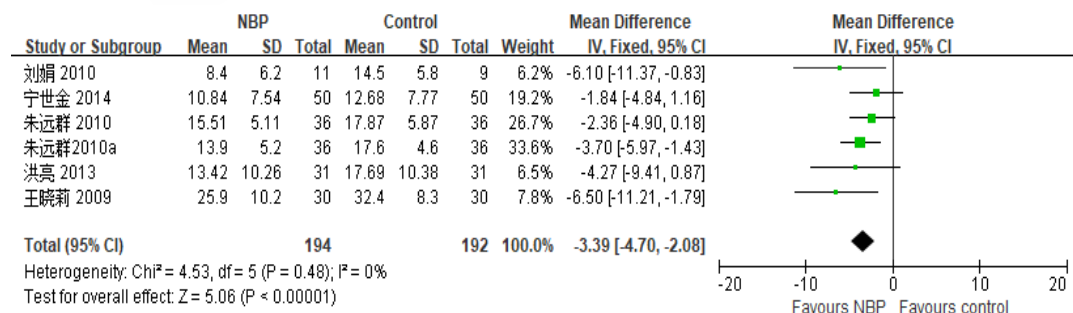


图 4 采用 CSS 量表评定治疗末神经功能改善的 meta 分析

Fig. 4 Meta analysis of the neurological changes by CSS scores after the treatment

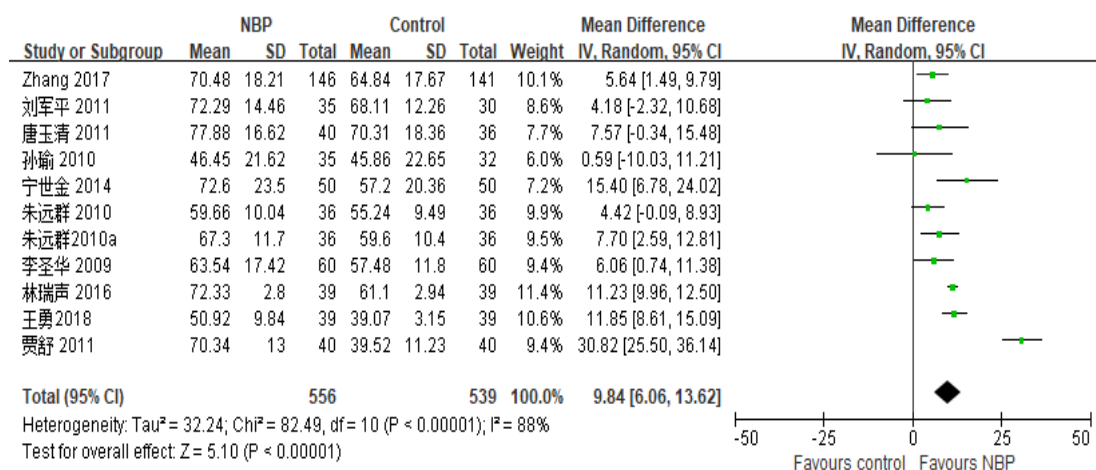


图 5 采用 BI 量表评定治疗末神经功能改善的 meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of the neurological changes by BI scores after the treatment

2.3.3 不良反应 共 8 项研究($n=642$)报道了发生药品相关不良反应患者数且可以提取数据, 各研究间同质性良好($P=0.39$, $I^2=0\%$), 固定效应模型显示($RR=1.27$, $95\%CI$ 0.50~3.18, $P=0.61$), 在不良反应发生率方面, NBP 组与对照组差异无统计学意义, 结果见图 6。

2.4 亚组分析

根据 BI 评分进行时间行亚组分析, 结果见图 7。Meta 分析结果显示, 5 个研究治疗 7 d 后进行 BI 评分, 固定效应模型结果显示 $MD=3.15$, $95\%CI$ 0.72~5.58, $P=0.01$; 7 个研究治疗 14 d 后进行 BI 评分, 随机效应模型结果示 $MD=11.69$, $95\%CI$ 9.74~13.64, $P<0.00001$; 3 个研究治疗 21 d 后进行 BI 评分, 固定效应模型结果显示 $MD=6.01$, $95\%CI$ 3.12~8.90, $P<0.0001$; 3 个研究治疗 30 d 后行 BI 评分, 固定效应模型结果示 $MD=4.85$,

$95\%CI$ 2.22~7.47, $P=0.0003$ 。除治疗 28 d 时进行的 BI 评分, 其余结果均显示, NBP 组优于对照组, 差异有统计学意义。

2.5 敏感性分析

对具有异质性的 NIHSS 评分及 BI 评分 2 个指标进行敏感性分析, 逐一排除不同的研究, 结论未发生变化, 说明结果稳定性良好。

2.6 发表偏倚

对 NBP 治疗进展性卒中有效率这一结局指标绘制漏斗图见图 8, 结果显示纳入研究在漏斗图两侧分布对称性欠佳, 说明可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

进展性卒中是指缺血性卒中在发病 7 d 内经积极正确的临床干预病情仍持续进展的一类卒中, 是一种难治性卒中, 预后不良, 病残率与病死率极高^[32]。进展性卒中占脑卒中的 26%~43%^[1]。

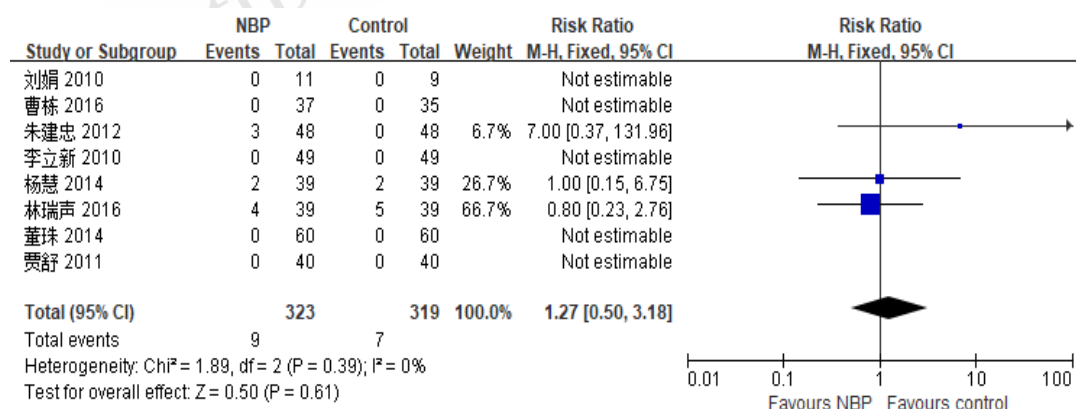


图 6 不良反应患者数的 meta 分析

Fig. 6 Meta analysis of the the number of patients with adverse invents during treatment

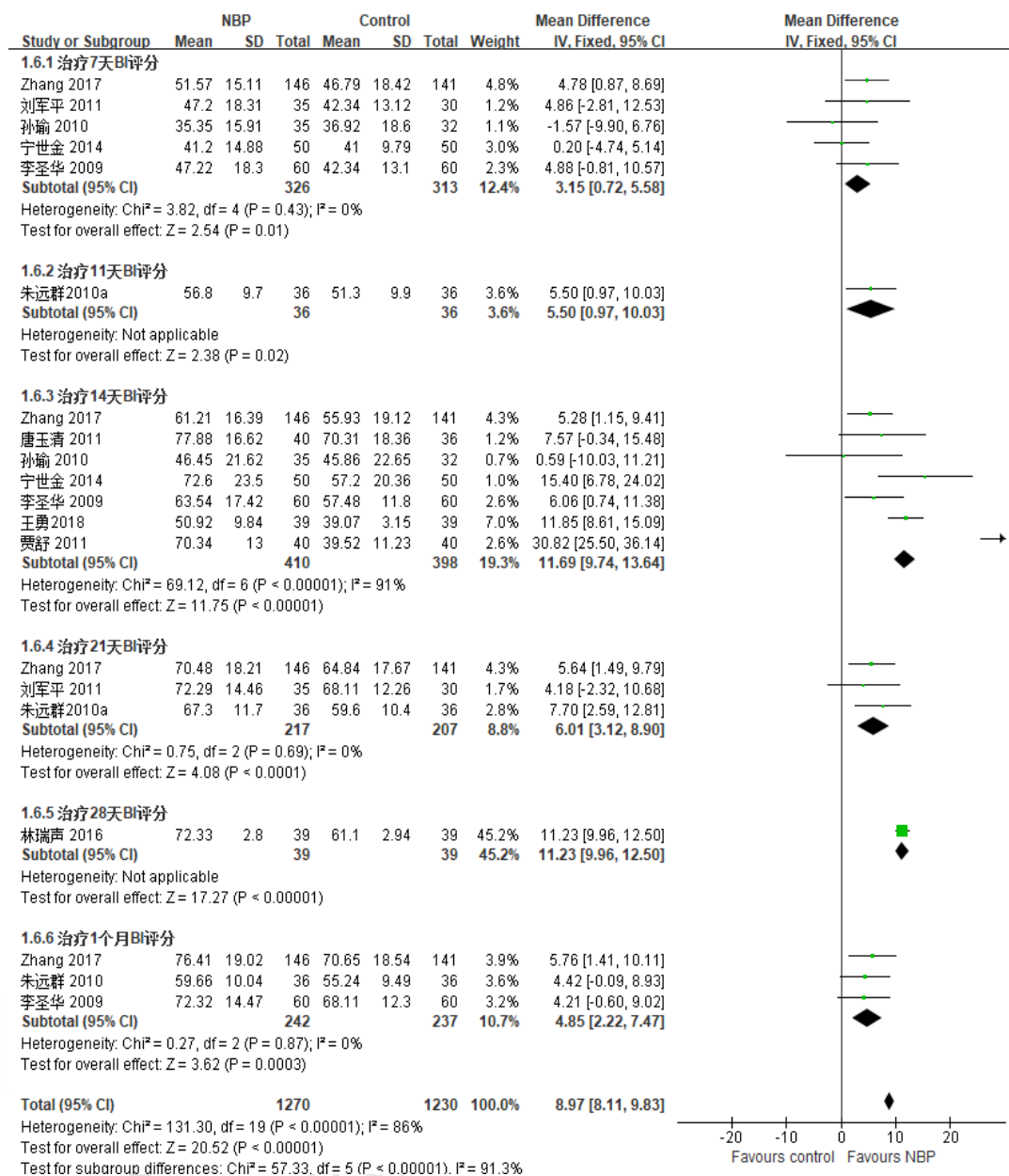


图7 采用BI量表评定治疗末神经功能改善的亚组分析

Fig. 7 Subgroup analysis of the neurological changes by BI scores after the treatment

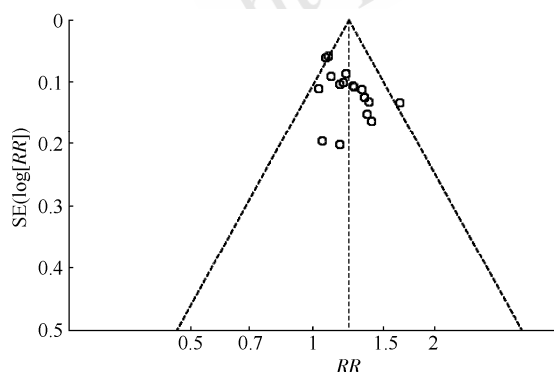


图8 NBP组治疗进展性卒中有效率的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of the clinical efficacy for NBP treating progressive stroke

进展性卒中目前尚缺乏统一的诊断与治疗指南。有研究显示急诊颈内动脉支架植入术或经皮血管内形成术可改善进展性卒中患者的神经功能状态^[33-35]。Pilipps 等^[36]的研究发现静脉注射替罗非班可显著改善小血管阻塞型进展性卒中的神经功能状态。王志勇等^[37]对 351 例进展性卒中的患者的研究发现普通肝素微量持续静脉泵入可显著减轻进展性卒中患者神经功能的缺损程度, 增加治愈好转率。然而瑞典已逐步淘汰将肝素用于治疗进展性卒中^[38]。目前已知的有效治疗进展性卒中的方法少, 且部分疗法存在争议, 尚无循证医

学证据显示某种特异性药物或者疗法可以治疗进展性卒中及改善进展性卒中的预后。

本研究共纳入 26 篇临床研究, 2 519 例患者。所有纳入试验均观察了治疗结束时神经功能缺损评分改善情况, 主要采用 NIHSS、BI、CSS 量表进行评价, 18 个试验根据治疗前后神经功能缺损评分变化情况进行了临床疗效评定。经 meta 分析显示 NBP 治疗进展性卒中疗效确切, 其在临床有效率及治疗后神经功能缺损改善评分方面均优于对照组, 且不增加药品相关不良反应。

NBP 治疗进展性卒中可能的药理机制: ①NBP 选择性抑制花生四烯酸及其代谢产物, 具有抗微血管痉挛、抑制血小板聚集和抑制血栓再扩展的作用, 同时 NBP 可以促大脑皮质细胞合成前列环素并减少血栓素的合成, 从而减少梗死面积^[39]; ②NBP 直接作用于脑缺血区的线粒体, 增加线粒体膜的流动性和线粒体酶的稳定性, 保护线粒体的结构和功能, 增加大脑细胞 ATP 和磷酸肌酸的含量, 改善缺血区脑细胞的能量代谢, 提高脑细胞对缺血的耐受性, 抑制神经细胞凋亡, 减少梗死体积^[40]; ③NBP 促进脑侧枝循环的产生, 增加脑微血管的数量, 重构脑缺血区的侧枝循环^[41]; ④NBP 可促进缺血性卒中后室管膜下区神经干细胞增殖, 募集更多的内源性成神经细胞迁移到受损区域, 并分化为成熟的神经元, 从而促进神经功能恢复^[42]。

本研究的局限性: ①纳入研究的总体质量较低, 大多数为开放对照试验, 只有 1 篇为安慰剂对照试验, 且纳入研究的样本数均较小, 可能存在实施偏倚和选择性偏倚; ②纳入研究中患者从发病到入院治疗时间、病情严重程度、药物剂量及治疗周期的差异可能对结果产生一定影响; ③本研究未能纳入未发表的灰色文献, 存在潜在的发表偏倚。

综上所述, 基于当前证据, NBP 软胶囊能有效改善进展性卒中患者的神经功能且不增加药品相关不良反应, 受纳入研究质量和数量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

REFERENCES

- [1] PHILIPPS J, THOMALLA G, GLAHN J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban: Experience in 35 patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5): 435-438.
- [2] WANG D R, LIU M, WU B, et al. DI-3-butylphthalide for

- acute ischemic stroke: A systematic review [J]. Chin J Evid-Based Med(中国循证医学杂志), 2010, 10(2): 189-195.
- [3] ZHAO Y, ZHAO Y X, YUAN X Y. Meta analysis of effects of butylphthalide soft capsules on cerebral infarction [J]. China Pharm(中国药业), 2010, 19(19): 5-7.
- [4] 蔡宏斌, 范祯祯, 王皓月, 等. 丁苯酞治疗急性脑梗死效果的系统评价[J]. 卫生职业教育, 2016, 34(15): 150-154.
- [5] XIE H L, WANG L M, HAN M, et al. Meta- analysis of effect of dl- 3- butylphthalide injection on neurological function of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J New Drugs Clin Remed(中国新药与临床杂志), 2016, 35(7): 492-498.
- [6] 李圣华, 李军荣, 羊文娟, 等. 丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 临床医药实践, 2009, 18(18): 431-432.
- [7] 王晓莉, 袁栋才. 丁苯酞软胶囊在进展性脑梗死中的应用及疗效观察[J]. 中国老年保健医学, 2009, 7(2): 110-111.
- [8] ZHU Y Q, TAN S Q. Observation of dl-3n-butylphthalide combined Edaravone treating 36 patients with progressive cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis(中国实用神经疾病杂志), 2010, 13(22): 10-12.
- [9] 朱远群, 谭双全, 阮海林. 恩必普联合波立维治疗进展型脑梗死疗效观察[J]. 蛇志, 2010, 22(3): 228-230.
- [10] SUN Y. Joint Butylphthalide Defibrase, anti-platelet multi-target treatment of progressive cerebral infarction [D]. Changchun: Jilin University, 2010.
- [11] 李立新, 贺雪琴, 贾平方, 等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗进展性脑梗死疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2010(4): 163-164.
- [12] 赵淑芹, 张宸豪, 顾芳. 丁苯酞治疗进展性脑梗死疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(6): 550-551.
- [13] 刘军平. 丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死的临床观察[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1): 53-54, 81.
- [14] 唐玉清, 杨颖林, 刘洪杰, 等. 丁苯酞软胶囊治疗治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(30): 66-67.
- [15] 刘娟. 奥扎格雷钠联合丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死 30 例疗效分析[J]. 临床医药实践, 2010, 19(6): 347-348.
- [16] 贾舒, 尹琳. 氯吡格雷联合丁苯酞和奥扎格雷治疗进展性脑卒中的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(14): 81-82.
- [17] 朱建忠, 徐雪, 梁颖茵, 等. 丁苯酞治疗进展性脑梗死的临床疗效观察[J]. 新医学, 2012, 43(7): 490-492.
- [18] 徐国存, 陈怀珍, 张静, 等. 灯盏细辛联合丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死 38 例的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(3): 156-158.
- [19] 洪亮, 杨言府, 孙平, 等. 疏血通联合丁苯酞软胶囊治疗老年进展型脑梗死临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(11): 993-994.
- [20] YANG H, MA D K, CHEN F H. The effect of butylphthalide combined with edaravone in the treatment of progressive cerebral infarction and its impact on neurological deficits and hemorheology [J]. Chin J Prim Med Pharm(中国基层医药), 2014, 21(15): 2327-2329.
- [21] 赵松耀. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(12): 109-110.
- [22] 董珠, 孙寄, 郭娜, 等. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性进展性脑梗死的疗效研究[J]. 医药与保健, 2014, 22(8): 73-73.
- [23] 宁世金, 罗小丹, 黄载文. 丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死

- 50 例疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(23): 107-108.
- [24] 罗小丹, 褚彩霞, 杨开杰, 等. 丁苯酞治疗进展性脑梗死的疗效及对血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5): 36-37.
- [25] 曹栋. 丁苯酞软胶囊联合人尿激酶原酶治疗进展性脑梗死的临床疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(4): 346-347.
- [26] LIN R S, WU C L. Clinical trial of butylphthalide capsule combined with clopidogrel tablets in the treatment of progressive cerebral infarction [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2016, 32(20): 1831-1833.
- [27] 王玉鹏, 王丽英, 张轻霞. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(17): 31-32.
- [28] ZHANG C H, ZHAO S Q, ZANG Y J, et al. The efficacy and safety of DL-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled STROBE study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30): e7257. Doi: 10.1097/MD.00000000000007257.
- [29] WANG Y. Effect of butylphthalide soft capsules combined with double antiplatelet therapy on neurological function in patients with progressive cerebral infarction [J]. Clin Res Pract(临床医学研究与实践), 2018(3): 23-24.
- [30] 章颖, 李旦, 梁赞. 丁苯酞辅助治疗急性进展性脑梗死的效果及对神经功能和生化指标的影响[J]. 中国乡村医药, 2018, 25(5): 9-10.
- [31] 李伟英, 王俊. 丁苯酞对急性进展性脑梗死合并认知功能障碍患者智力水平及氧化应激指标的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(4): 295-297.
- [32] DERFLINGER S, FIEBACH J B, BÖTTGER S, et al. The progressive course of neurological symptoms in anterior choroidal artery infarcts [J]. Int J Stroke, 2015, 10(1): 134-137.
- [33] NAKAGAWA N, FUKAWA N, TSUJI K, et al. Urgent carotid artery stenting for carotid-related stroke-in-evolution [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2018, 14(1): 9-15.
- [34] COHEN-INBAR O, AMSALEM Y. Cerebral nitinol stenting in progressive stroke and in crescendo TIAs [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2015, 76(6): 499-507.
- [35] SUGIYAMA T, KAZUMATA K, ASAOKA K, et al. Reappraisal of microsurgical revascularization for anterior circulation ischemia in patients with progressive stroke [J]. World Neurosurg, 2015, 84(6): 1579-1588.
- [36] PHILIPPS J, THOMALLA G, GLAHN J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban: Experience in 35 patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5): 435-438.
- [37] WANG Z Y, WANG L C, CHEN C, et al. A controlled study on the treatment of acute progressive cerebral infarction by continuous anticoagulation with small doses of heparin [J]. Chin Crit Care Med(中国危重病急救医学), 2012, 24(5): 290-293.
- [38] ERIKSSON M, STECKSÉN A, GLADER E L, et al. Discarding heparins as treatment for progressive stroke in Sweden 2001 to 2008 [J]. Stroke, 2010, 41(11): 2552-2558.
- [39] YE J Q, ZHAI L L, ZHANG S H, et al. DL-3-n-butylphthalide inhibits platelet activation via inhibition of cPLA2-mediated TXA2 synthesis and phosphodiesterase [J]. Platelets, 2015, 26(8): 736-744.
- [40] HUANG S. The mechanism of mitochondria injury in rat focal cerebral ischemia reperfusion and the protective effect of NBP [D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- [41] LU X L, LUO D, YAO X L, et al. DL-3n-Butylphthalide promotes angiogenesis via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-endothelial nitric oxide synthase signaling pathways [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(4): 352-362.
- [42] ZHANG L. Effects of dl-butylphthalide on neurological function recovery and neurogenesis in experimental cerebral infarction mice and its related mechanisms [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.

收稿日期: 2019-05-08

(本文责编: 曹粤锋)